Lane Medical Library

Experimentell-biologische Abteilung
des Pathologischen Instituts der Universität Berlin

Untersuchungen über den Einfluß von Keimdrüsenpräparaten auf den Stoffwechsel geschlechtsnormaler Tiere, beobachtet am Harnquotienten C:N

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Fritz Gleichmann
Groß-Tabarz, Thüringen

Tag d. Promot, der 12. XII, 1927

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin
1927

945

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Meinen Eltern in Dankbarkeit
gewidmet

Sonderabdruck aus Biochem. Zeitschr. 191. Bd., 4.—6. Heft

Daß die Keimdrüsen einen zweifellosen Einfluß auf den Stoffwechsel haben, nämlich Steigerung desselben bewirken, desgleichen die aus ihnen hergestellten organtherapeutischen Präparate, geht aus zahlreichen Beobachtungen hervor [(1) bis (10)]. Trotzdem fehlt es nicht an vereinzelten Gegenstimmen, die eine Stoffwechselwirkung nicht beobachteten, so z. B. *Lüthje* (11). Das braucht jedoch nicht gegen eine tatsächliche Wirkung zu sprechen, da ja z. B. auch nur etwa bei 50 % aller Frauen im Klimakterium sich der Ausfall der Keimdrüsen durch eine Oxydationsverminderung bemerkbar macht. Es liegt mir fern, eine umfassende Darstellung der Frage zu geben, sondern ich will nur in aller Kürze die zurzeit noch schwebenden Probleme streifen.

Heute noch stark umstritten ist, ob die Keimdrüsen und die daraus hergestellten Präparate nur auf den Kohlehydrat- und Fettumsatz wirken, oder auch, ähnlich der Thyreoidea, den Eiweißstoffwechsel mit einbeziehen.

Gegen eine Beteiligung des Eiweißes am Umsatz sprechen sich unter anderen *Loewy* und *Richter* (12) aus, die annehmen, daß die Erhöhung der N-Ausfuhr bei Fütterung von Keimdrüsensubstanz lediglich der N-Mehrzufuhr parallel geht. Auf ähnlichem Standpunkt steht *Biedl* (6), wenn er auch die Frage in seinem Referat vom Stoffwechselkongreß (6) 1925 neuerdings zum mindesten offen läßt. Desgleichen spricht sich unter anderen *Thumin* (13) gegen eine Eiweißbeteiligung aus, da er bei einem kastrierten Patienten sogar Stickstoffansatz während täglicher Verabreichung von 15 Oophorintabletten beobachtete. Zu bemerken ist dazu, daß dies ein einzelner Versuch ist, und daß 15 Tabletten für einen Erwachsenen zur Erzielung einer deutlich einwandfreien Wirkung keine große Dosis sind. Ferner kann, wie auch aus meinen Versuchen (s. unten) hervorgeht, leicht

durch sekundäre Gründe eine Verdeckung der Wirkung stattfinden, die sogar zu einer N-Retention führen kann.

Für eine Beteiligung des Eiweißstoffwechsels in steigerndem Sinne spricht sich unter anderen *Senator* (14) aus. Er fand nach Oophoringaben in einigen pathologischen Fällen Erhöhung der N-Ausfuhr; sodann *Neumann* und *Vos* (51). Sie beobachteten bei einer kastrierten Hündin, daß während der Tage der Ovarienmedikation eine deutliche Steigerung der N-Ausfuhr gegenüber der N-Einfuhr statthatte. Dasselbe fanden sie bei geschlechtsreifen normalen Tieren (s. unten). In letzter Zeit sprachen sich ebenfalls für eine Beteiligung des Eiweißstoffwechsels *G. N. Bogoslowski* und *W. G. Korentschewski* (16) aus. Sie injizierten in acht Versuchen an fünf Hunden nach zwei- bis dreitägiger Vorperiode während einer zweitägigen Hauptperiode je 10 ccm einer Drüsenemulsion, die aus 5 g Drüsensubstanz im Augenblick zuvor getöteter Hunde gewonnen war. Sie fanden eine Steigerung vor allem des Eiweißstoffwechsels bis zu 18%, wobei sie noch einen Synergismus bei gleichzeitiger Zufuhr von Prostatasubstanz feststellten. Eine eintägige Nachperiode schloß die Versuche ab. *Wada* (17) fand bei einem weiblichen geschlechtsgesunden Kaninchen auf subkutane Injektion einer von frischen Ovarien gewonnenen Fettfraktion (s. unten) ebenfalls eine deutliche Steigerung der N-Ausfuhr. Bei diesen Versuchen *Korentschewskis* und *Wadas* läßt sich immerhin einwenden, daß allein der Reiz der parenteral zugeführten artfremden Stoffe genüge, um eine gesteigerte N-Ausfuhr hervorzurufen. Dies ist möglich, mir aber unwahrscheinlich, da außerdem die Injektion bei dem männlichen *Wada*schen Kaninchen ohne Einfluß auf den Umsatz N-haltiger Stoffe blieb.

Gleichfalls umstritten ist die Frage, ob die Keimdrüsenzufuhr nicht nur auf Tiere mit gestörter Geschlechtsfunktion, sondern schon auf normale, geschlechtsgesunde Tiere von Einfluß ist, sowohl nur hinsichtlich des Kohlehydrat-Fettstoffwechsels wie auch einbezüglich des Eiweißumsatzes.

Richter und *Loewy* (12) verneinen eine Erhöhung des Ruhegaswechsels beim gesunden Tiere. Allerdings läßt sich aus dem Gaswechsel allein nicht auf eine tatsächlich doch stattfindende Änderung der Stoffwechsellage schließen. Sie fordern als Ideal einer Substitutionstherapie, daß sie beim gesunden Individuum ohne Wirkung sei.

Für die Wirkung auch auf geschlechtsreife Individuen sprechen unter anderen die Versuche von *Neumann* und *Vos* (s. oben), die bei zwei geschlechtsgesunden Tieren nach Ovariengabe eine mäßige Steigerung der N-Ausfuhr fanden gegenüber der N-Einfuhr, und anderes mehr.

Wirkt der Ovarienstoff auch auf männliche Individuen und umgekehrt Hoden auch auf weibliche, und wo ist ihr Angriffspunkt und ihre Bildungsstätte?

Loewy und *Richter* beobachteten bei Fütterung von Ovariensubstanz sowohl bei weiblichen wie bei männlichen Tieren eine Stoffwechselsteigerung im Gaswechselversuch; dagegen war die Hodensubstanz nur auf männliche Tiere von Einfluß. Im allgemeinen scheint die Hodensubstanz durchweg in der Wirkung etwas schwächer zu sein; zudem sind die Präparate nicht immer gleich hinsichtlich ihrer Güte. Eine bestimmt umschreibbare, spezifische, wenn auch heute noch nicht hinsichtlich ihrer Zusammen-

setzung bekannte einheitliche Substanz muß der Stoffwechselwirkung zugrunde liegen, wie aus der Austauschbarkeit der Keimdrüsenstoffe vom Menschen auf das Tier und vom Tier auf den Menschen, sowie aus der Beeinflussung männlicher Tiere durch weibliche Drüsenstoffe und umgekehrt hervorgeht. — Anatomisch scheint dieser Stoff nach den neueren Untersuchungen von *B. Zondek* und *S. Aschheim* wenigstens bei den Ovarien geklärt zu sein (18). Dagegen ist die Bildungsstätte des Hormons im Hoden noch sehr umstritten, ob in den Zwischenzellen oder im generativen Apparat. — Wo diese Stoffe ferner angreifen bei der Beeinflussung des Stoffwechsels, ob an den nervösen Endorganen, oder zentral, ob durch Elektrolytlagenänderung, durch Angriff an anderen innersekretorischen Organen (zum Beispiel Thyreoidea, Hypophyse) oder lediglich durch Verschiebung des innersekretorischen Gleichgewichts oder durch direkten Angriff an der einzelnen Zelle, ist eine sehr wenig eindeutig zu beantwortende Frage. Wahrscheinlich wird auch hier der Angriffspunkt an verschiedenen Stellen gemeinsam oder abwechselnd zu suchen sein.

Bevor ich zu den Ergebnissen meiner Versuche komme, seien noch etliche Worte über den Harnquotienten C : N und die Methodik gesagt. Der Harnquotient gibt bekanntlich eine Übersicht über das Verhältnis des C-Umsatzes, soweit dieser als dysoxydabler Harn-C zur Ausscheidung gelangt, zum gesamten N-Umsatz. Das Wesen dieses Verhältnisses liegt in seiner ungefähren Konstanz, im Durchschnitt mehrtägiger Versuchsperioden beim Menschen, wie bei den verschiedenen Tierfamilien und im besonderen bei jedem einzelnen Individuum, sofern die Nahrung die gleiche ist hinsichtlich des Verhältnisses ihrer Zusammensetzung. Dabei sind die absoluten Mengen der verzehrten Nahrung insoweit belanglos, als nicht dadurch eine Unterernährung oder Hunger zustande kommt bzw. nicht ein zu starker Gewichtsansatz. Alles Nähere ist bei *Bickel* und *Kauffmann-Cosla* (19) in dem Aufsatz „Zur pathologischen Physiologie und Klinik der dysoxydativen Carbonurie" zu finden, sowie in einem Vortrag von *Bickel* (20). Aber zwei Punkte möchte ich noch kurz berühren, nämlich das Verhalten des Quotienten bei Unterernährung mit Gewichtsverlust, sowie sein Verhalten bei Überernährung mit Gewichtsansatz. Bei Unterernährung mit absolutem Hunger findet in der Regel bei *Kaninchen und Pflanzenfressern* Quotientsenkung [*Rubner* (21)] statt. Sie ist im wesentlichen bedingt durch eine Abnahme des dysoxydablen Harn-C (s. Kaninchen II), bei annähernd konstantem oder nur mäßig gesenktem N. Erst praemortal findet eine Steigerung der N-Ausfuhr statt, deren zeitlicher Eintritt vom jeweiligen Fettpolster des Tieres abhängt. Dagegen beobachtet man bei Überernährung mit gleichzeitigem stärkeren Gewichtsansatz beim Pflanzenfresser eine Quotienterhöhung, erzeugt bei Steigerung oder Gleichbleiben der dysoxydablen C-Werte durch Abnahme der N-Werte (N-Retention, Eiweißansatz, „Wachstumsquotient") s. unter anderen Kaninchen III (männlich).

Zur Methodik. Die Tiere befanden sich im Stoffwechselkäfig und hatten durchweg eine fünf- oder mehrtägige Vorperiode, an die sich eine Hauptperiode und Nachperiode von etwa gleicher Dauer anschlossen. Als Futter erhielten die Tiere Runkelrüben, vom 2. Juli 1926 ab frische Mohrrüben, alles jeweils in einer solchen Menge, daß am folgenden Tage vom Vortage immer noch ein geringer Futterrest vorhanden war. In den Hauptperioden bekamen sie täglich drei Tabletten Oophorin bzw. drei bis fünf Tabletten Testiphorin, die nach vorheriger Zerkleinerung im Mörser den Tieren unter Zufügung von etwa 30 ccm Wasser durch die Schlundsonde verabreicht wurden. Der Stickstoff ward nach *Kjeldahl*, der C nach der in der Arbeit von *Gomez* (22) angegebenen Methode bestimmt. Sämtliche Analysen wurden doppelt ausgeführt. Das Oophorin und Testiphorin war von *Freund* und *Redlich* (*Kahlbaum*) bezogen worden.

Zunächst betrachten wir den Einfluß des weiblichen Keimdrüsenstoffes (Oophorin-*Kahlbaum*). Bereits *Wada* (17) hatte bei einem weiblichen geschlechtsnormalen Kaninchen eine Quotientsenkung beobachtet auf subkutane Einverleibung eines dem Oophorin entsprechenden Ovarienspritzpräparates[1] (s. oben). Die Wirkung beruhte auf Zunahme der absoluten N-Ausfuhr bei gleichzeitig geringem Sinken der absoluten C-Ausfuhr. (Dabei scheint die C-Abnahme nach meiner Ansicht vor allem eine Folge der geringen Körpergewichtsverminderung zu sein.) Dagegen blieb dasselbe Präparat bei einem männlichen Tier ohne Einfluß. *Wada* schloß daraus auf eine Verbesserung der Oxydationen im intermediären Stoffwechsel.

Ich untersuchte durchweg den Einfluß *peroraler* Oophoringabe, zunächst an zwei normalen weiblichen Kaninchen, da die orale Zufuhr die gebräuchliche therapeutische Anwendungsart des Präparates ist.

Kaninchen II (weiblich) zeigt während der Hauptperiode Quotientsenkung, die wesentlich auf der Erhöhung der N-Ausfuhr beruht, deren Höhe in der Nachperiode wieder stark zurückgeht (ähnlich dem weiblichen *Wada*schen Tier). Dabei sinkt die C-Ausscheidung ungefähr parallel dem Gewichtsverlust des Tieres (s. oben S. 295). Um gleich vorweg den Einwand zu entkräften, die Mehrausscheidung an N sei lediglich auf die Mehrzufuhr an in dem Präparat enthaltenen N zurückzuführen, wurde später ein Kontrolltier, Kaninchen XI, angesetzt, das täglich eine Mehrzufuhr an Stickstoff erhielt, die dem Durchschnittsgehalt von drei Oophorintabletten entsprach[2].

[1] Das „Oophorin-Lipoid" stellt eine Fettfraktion der Ovarien dar, in denen nach *Allen*, *Doisy* und *Johnston* die besonders wirksamen Stoffe enthalten sind, während das Oophorin ein Trockenpräparat der peinlich präparierten, lebensfrischen Eierstöcke ist.

[2] Eine Oophorintablette hatte einen Durchschnittsgehalt von 0,1427 g N, drei Tabletten also 0,4281 g N. Eine Testiphorintablette enthielt 0,0497 g N im Durchschnitt, drei bis fünf Tabletten also 0,1491 bis 0,2485 g N.

Das Kontrolltier erhielt zu diesem Zweck annähernd quantitativ 2,5 g getrockneten Pferdefleisches mit durchschnittlich 0,490 g N. Das Fleisch war vor der Trocknung mit destilliertem Wasser gekocht und wurde getrocknet — nach Zerreibung im Mörser — dem Tier in obiger Art mit der Schlundsonde bzw. mit dem Mauleisen verabreicht. Dabei blieb die N-Ausscheidung im Harn auf etwa gleicher Höhe mit der Vorperiode (das Sinken um etwa 4% liegt innerhalb der Fehlergrenzen), während die C-Ausscheidung gleich blieb, ebenso praktisch auch der Quotient. Also ist die Mehrausscheidung an N bei Kaninchen II (weiblich) und allen späteren Tieren anscheinend *nicht* ein Ergebnis der Mehrzufuhr, sondern kann nur durch stärkere Beteiligung der stickstoffhaltigen Stoffe am Umsatz infolge der Keimdrüsenpräparate zu beziehen sein.

Bei dem männlichen Kaninchen IV trat ebenfalls eine Quotientsenkung zutage (bei täglicher Gabe von drei Tabletten Oophorin). In der Nachperiode deutlicher Rückanstieg. Die Senkung in der Hauptperiode ist durch N-Mehrausscheidung bei gleichzeitig geringer C-Abnahme hervorgerufen. Die C-Abnahme erstreckt sich auch auf die Nachperiode und ist mit leichter Körpergewichtsverminderung verknüpft, welche vielleicht Folge einer gleichzeitigen Unterernährung ist, bei der (s. S. 295 und 296) eine Verringerung der absoluten C-Ausscheidung meist mit Gleichbleiben oder geringerem Fallen der N-Werte verbunden ist. Während bei unserem Tier gerade die N-Ausscheidung in der Hauptperiode steigt, also anscheinend als Wirkung des Keimdrüsenstoffes zu betrachten ist. Wieweit ferner die Senkung der C-Werte in der Hauptperiode nur auf Hunger bzw. auf eine etwaige Mehroxydierung von Kohlehydraten und Fetten durch den Keimdrüsenstoff zurückzuführen ist, läßt sich hier, sowie in den späteren Fällen nicht entnehmen, zumal außerdem vermehrte Eiweißendprodukte noch an ihrem Teil zu einer Verschleierung der Verhältnisse beitragen können. Jedenfalls ist aber die Keimdrüsenzufuhr viel zu gering und zu kurzwährend, um ihrerseits einen sicher meßbaren Körpergewichtsabfall der Versuchstiere zu bewirken; und zum anderen konnten ja auch die Tiere in sämtlichen Versuchen beliebig viel fressen.

Betrachten wir nun Kaninchen III (männlich), einen ebenfalls mit Oophorin behandelten Bock, so ist zu bemerken, daß dieses Tier bereits genau 8 Tage zuvor eine 6tägige Testiphorinfütterung hinter sich hatte (s. unten). Es ist als einziges Tier zu einem Doppelversuch verwandt worden. Daher war es in seiner Stoffwechsellage bereits bekannt. Um so mehr versetzte es in Erstaunen, als das Tier in der Hauptperiode statt mit einer Quotientsenkung mit einer Quotienterhöhung antwortete. Dasselbe war bei dem gleichzeitig im Versuche befindlichen Kaninchen VI (männlich, Testiphorin) der Fall. Die Er-

höhung hielt noch in der Nachperiode an und wurde durch Senkung der N-Ausfuhr bei gleichzeitig stetig zunehmender beträchtlicher Steigerung der C-Ausfuhr verursacht. Aus einem Kontrollversuche ging hervor, daß der Grund der plötzlichen Quotienterhöhung in dem Übergang der Fütterung von vorjährigen zu frischen Mohrrüben lag, der am 2. Juli aus anderweitigen technischen Gründen vor sich gehen mußte, da dem Institut die Beschaffung frischer Mohrrüben zuvor unmöglich war. Die Störung war also stärker, als daß sie durch Oophorin und bei Kaninchen VI durch Testiphorin sichtbar beeinflußt worden wäre. Eine Erklärung zur Erhöhung liegt in der besseren, reichlicheren Nahrungsaufnahme der Tiere und anschließender Körpergewichtszunahme. Der ganze Stoffumsatz ist belebt, N wird wohl retiniert, er sinkt jedenfalls im Harn, und infolge der Überernährung mit Kohlehydraten wird trotz vielleicht insgesamt quantitativ gesteigerter Oxydation, doch die Güte der Oxydation herabgesetzt, die C-Ausscheidung im Harn steigt. Das beobachteten *Rubner*, *Heubner*, *van Ordt*, *Langstein*, *Steinitz* u. a. [zit. nach (19)]. Sie fanden, daß beim gesunden Brustkinde in hervorragender Weise von der Erhöhung oder Erniedrigung des in der Nahrung enthaltenen C-Gehaltes die Lage des Harnquotienten abhängig war, wobei nicht ersichtlich ist, wieweit die absoluten Mengen der C-Ausscheidung beteiligt sind, und ob sie überhaupt verändert sind. *Rubner* fand die Quotientsteigerung bei vornehmlicher Kohlehydraternährung sowohl beim Menschen wie in Tierversuchen.

Wir kommen jetzt zu den Testiphorinversuchen und betrachten zunächst die Wirkung auf männliche Tiere.

Kaninchen V (männlich) läßt deutliche Quotientsenkung erkennen. Sie ist diesmal nicht durch eine Steigerung der N-Ausfuhr im Harn hervorgerufen — der N bleibt in der Hauptperiode völlig unbeeinflußt, sinkt später ein wenig in der Nachperiode —, sondern durch eine beträchtliche Senkung der C-Ausscheidung, die aber in der Nachperiode wieder etwas ansteigt. Die vor allem auf die Vorperiode im wesentlichen beschränkte Gewichtsabnahme des Tieres müßte eher eine Beschränkung der C-Ausfuhr (*Rubner*) nach sich ziehen, also in unserem Falle der C-Wert der Vorperiode niedriger sein, als der der Hauptperiode. Es liegt also hier anscheinend eine verstärkte Oxydation vor allem der C-reichen, N-freien Substanzen vor.

Kaninchen VI (männlich) bot wieder die eigentümliche Quotienterhöhung infolge des frischen Futters (s. oben), die trotz der Testiphorinmedikation stattfand.

Bei Kaninchen VII, ebenfalls einem Bock, sank in den ersten 4 Tagen der Vorperiode das Körpergewicht von 2800 g auf 2530 g. Ich möchte daher nur die letzten 4 Tage der Vorperiode verwerten. Zu

bemerken ist, daß der Quotient nur um ein geringes in der Hauptperiode sinkt, um in der Nachperiode beträchtlich zu steigen. Die Tieflage in der Vorperiode erfolgt wohl im wesentlichen durch stärkere Oxydation des C-Materials infolge der Unterernährung. In der Hauptperiode steigt unter der Testiphoringabe der Harn-N wesentlich an, desgleichen auch etwas der Harn-C bei verbesserter Ernährungslage, wobei es unsicher ist, ob die Erhöhung im wesentlichen auf Steigerung der C-haltigen Abbauprodukte des Eiweißes zurückzuführen ist oder auf die verbesserte Ernährungslage. In der Nachperiode sinkt der C auf die ungefähre Höhe der Vorperiode unter gleichzeitigem starken Sinken der N-Ausscheidung. Also auch hier während der Testiphoringaben deutliche N-Mehrausscheidung, während die C-Ausscheidung etwas steigt, ihre Ursachen nicht einwandfrei zu überblicken sind.

Betrachten wir noch das junge männliche Kaninchen X, bei dem noch kein descensus testiculorum wahrzunehmen war! Es findet in der Hauptperiode unter Testiphorinzufuhr eine deutliche geringe Quotientsenkung statt, die auf einer stärkeren N-Ausfuhr beruht, aber durch ein gleichzeitiges Steigen der C-Werte nicht so offensichtlich zum Ausdruck kommt. [Es ist nicht nötig, daß bei erhöhter N-Ausscheidung während der Verabreichung der Keimdrüsenstoffe die Tiere eine deutliche Gewichtsabnahme zeigen müssen (s. oben), da der Einfluß zu gering und kurzdauernd ist und zum anderen die Tiere in sämtlichen Versuchen beliebig viel fressen konnten.]

Zum Schluß gab ich noch zwei weiblichen Tieren Testiphorin. Das eine Kaninchen, Tier VIII, hatte seit dem 2. Juli, also schon 2 Tage vor der Vorperiode, frisches Rübenfutter erhalten (s. oben). Die Folge ist ein während der Vorperiode, sowie an dem ersten Tage der Hauptperiode noch hochgelegener Quotient, der aber während der Testiphoringaben in der Hauptperiode rasch sinkt infolge starken Anstieges der N-Ausfuhr unter gleichzeitig mäßigem Anstieg der C-Werte. In der Nachperiode entspricht im wesentlichen die Lage des Quotienten der der Hauptperiode. Es ist leider nicht mit Bestimmtheit einwandfrei ersichtlich, inwieweit die Senkung des Quotienten auf Rechnung eines natürlichen Abfalles wegen der Gewöhnung an das Futter zu setzen ist, inwieweit auf die Testiphorinzufuhr. Doch ist zu bemerken, daß 1. der Quotient plötzlich mit Einsetzen der Testiphoringaben sinkt und dann ungefähr gleiche Lage behält, 2. daß bei den anderen Tieren die Quotientenerhöhung durchschnittlich 14 bis 15 Tage nach Beginn der frischen Fütterung anhielt, während bei diesem Tier der Abfall plötzlich am elften Tage mit Beginn der Testiphoringabe ungefähr zusammen fällt. Einer solchen Auslegung entspricht auch die völlig gleiche Lage der Quotient- und absoluten C- und N-Werte der Nachperiode, gegenüber der Hauptperiode. Man muß annehmen, daß in diesem Falle die Quotientsenkung

der Hauptperiode infolge der relativen Hochlage des Quotienten der Vorperiode nicht so zum Ausdruck kommen konnte. Was das Steigen des Körpergewichts anbelangt, so ist die Lage ungefähr die wie beim wachsenden, vorzüglich und reichlich mit Kohlehydrat genährten Säugling (s. oben); relativ starke Ausscheidung von dysoxydablem C, da eine Oxydation bis zu den letzten Abbaustufen der Kohlehydrate nicht stattfindet.

Der Einfluß des Testiphorins bei dem anderen weiblichen Tier, IX, ist bedeutend offensichtlicher. Der Quotient sinkt infolge etwa 40 %iger N-Ausfuhrerhöhung in der Hauptperiode, um in der Nachperiode wieder zu steigen bei gleichzeitigem Fallen der N-Werte, die nicht völlig die Höhe der Vorperiode erreichen. Auch die C-Ausfuhr steigt, doch nur um annähernd 20 %, um in der Nachperiode ebenfalls ein wenig unter den Wert der Vorperiode zu sinken, was anscheinend auf den geringen Gewichtsverlust von 70 g zurückzuführen ist. Die Steigerung der C-Werte während der Hauptperiode beruht auch hier anscheinend wesentlich auf dem C vermehrter kohlenstoffreicher Eiweißabbauprodukte.

Ehe ich zum Schluß komme, möchte ich noch bemerken, daß diesen wenigen Untersuchungen, die nur ein Glied in der Kette der Erforschung der Keimdrüsenstoffe und ihrer therapeutischen Wertung sind, aus anderwertigen Gründen nicht weitere Kontrollversuche mit N-Zufuhr nicht-hormonaler Stoffe (s. Kaninchen XI) zur Seite gestellt werden konnten. Ist die Deutung der Ergebnisse nicht immer einwandfrei zu erzielen, da wir ja nie den Vorgang, sondern immer nur die Resultate des Geschehens überblicken, so lassen sich dennoch nochmals kurz zusammengefaßt ungefähr die folgenden Grundlinien erkennen:

1. Oophorin und Testiphorin haben auch beim normalen gesunden Tier einen Einfluß auf den Stoffwechsel, der sich in Senkung des Verhältnisses C : N äußert — die Versuche Kaninchen VI und III bleiben wegen sekundärer Störung (Futterwechsel mitten im Versuch) hier unberücksichtigt.

2. Diese Senkungen beruhen vorwiegend sowohl bei Oophorin wie Testiphorin auf Umsatzsteigerung der stickstoffreichen Substanz, können aber auch, wie Fall V schließen läßt, durch Oxydationserhöhung der N-freien C-haltigen Substanz bedingt sein. So erklären sich wohl auch die zum Teil widersprechenden Meinungen in der Literatur.

3. Oophorin und Testiphorin sind anscheinend grundsätzlich hinsichtlich der Richtung ihrer Wirkung gleich zu bewerten. Über den Grad müssen umfangreichere Untersuchungen Aufschluß geben.

4. Oophorin und Testiphorin wirken auch auf den Stoffwechsel gegengeschlechtlicher Tiere.

Protokolle.

Kaninchen II, ♀. Oophorin.

Datum	Körpergewicht g	Harnmenge ccm	C g		N g		C : N		Bemerkungen
23. V.	2460	215	1,134		0,572		1,983		
25. V.	2500	510	1,897		1,856		1,022		
26. V.	2400	470	1,567	**1,746***	1,119	**1,515**	1,398	**1,152**	
27. V.	2400	405	1,524		1,276		1,194	[1,313]***	
28. V.	2400	820	2,612		2,698		0,968		
29. V.	2290	450	1,977		2,016		0,981		
30. V.	2200	485	1,953		2,241		0,872		
31. V.	2200	490	—		1,680		—		
1. VI.	2150	360	—	**1,581**	—	**1,817**	—	**0,870**	3 Tabletten Oophorin
2. VI.	2150	390	1,396		1,502		0,870	[0,865]	
3. VI.	2100	310	1,254		1,628		0,770		
4. VI.	1910	450	1,416		1,702		0,834		
5. VI.	2000	520	1,418		1,674		0,858		
6. VI.	1860	430	1,287	**1,251**	1,385	**1,293**	0,929	**0,967**	
7. VI.	1970	420	1,150		1,058		1,086		
8. VI.	1960**	430	1,152		1,053		1,093		

Kaninchen III, ♂. Oophorin.

Datum	Körpergewicht g	Harnmenge ccm	C g		N g		C : N		Bemerkungen
30. VI.	2450	390	0,870		0,655		1,328		
1. VII.	2460	570	1,181	**1,083**	0,798	**0,721**	1,606	**1,502**	
2. VII.	2500	510	1,163		0,750		1,551	[1,530]	
3. VII.	2500	610	1,121		0,683		1,641		frische Mohrrüben
4. VII.	2490	550	0,894		0,616		1,451		
5. VII.	2510	540	1,084		0,680		1,593		
6. VII.	2440	600	1,234		0,672		1,836		
7. VII.	2610	520	1,546		1,019		1,517		
8. VII.	2660	710	1,216	**1,406**	1,596	**0,651**	2,039	**2,159**	3 Tabletten Oophorin
9. VII.	2610	710	1,681		0,646		2,601	2,250	
10. VII.	2600	660	1,746		0,508		3,437		
11. VII.	2600	590	1,554		0,578		2,690		
12. VII.	2610	650	1,695		0,546		3,092		
13. VII.	2600	610	1,464		0,598		2,449		
14. VII.	2550	590	1,200		0,578		2,076	**1,905**	
15. VII.	2640	690	1,569	**1,547**	0,917	**0,812**	1,710	[1,967]	
16. VII.	2610	760	1,857		0,904		2,053		
17. VII.	2650	760	1,646		1,064		1,547		

* Die Periodendurchschnittswerte sind mit fetten Ziffern gesetzt.

** Die Tiere fraßen die im Institut überwinterten Runkelrüben nur ungern.

*** Die eckig geklammerten Zahlen geben die Durchschnittswerte der einzelnen summierten Harnquotienten an, während die nicht geklammerten Zahlen die Harnquotienten C : N darstellen, die aus dem jeweiligen Mittel der einzelnen C- und N-Perioden gebildet wurden, hier z. B. 1,746 : 1,515 = 1,152.

Kaninchen IV, ♂. Oophorin.

Datum	Körpergewicht g		Harnmenge ccm	C g		N g		C:N		Bemerkungen
16. VI.	1770		270	0,729		0,491		1,463		
17. VI.	1750		420	1,033		0,588		1,757		
[18. VI.	1760]	**1770**	[350]	[0,987]	**0,888**	[0,294]	**0,503**	[3,357]	**1,555** [1,546]	
19. VI.	1780		450	1,058		0,567		1,848		
20. VI.	1780		410	0,633		0,574		1,119		
21. VI.	1780		290	0,688		0,629		1,090		
22. VI.	1720		290	0,688 (!)		0,568		1,210		
23. VI.	1660		310	1,085		0,825		1,315	**1,104**	3 Tabletten
24. VI.	1700	**1680**	320	0,864	**0,813**	0,896	**0,736**	0,965	[1,108]	Oophorin
25. VI.	1610		210	0,722		0,706		1,022		
26. VI.	1670		270	0,831		0,794		1,046		
28. VI.	1640		310	0,705		0,564		1,250		
29. VI.	1640		280	0,855		0,823		1,039		
30. VI.	1630		250	0,618		0,542		1,138	**1,294**	
1. VII.	1670	**1650**	250	0,483	**0,633**	0,287	**0,489**	1,676	[1,379]	
2. VII.	1660		200	0,395		0,266		1,484		
3. VII.	1660		270	0,742		0,454		1,635		

Kaninchen V, ♂. Testiphorin.

Datum	Körpergewicht g	Harnmenge ccm	C g		N g		C:N		Bemerkungen
14. VI.	2680	340	1,2147		0,714		1,701		
15. VI.	2600	590	1,474		0,876		1,683		
16. VI.	2600	590	1,762	**1,440**	1,156	**1,008**	1,524	**1,429**	
17. VI.	2600	530	1,304		1,179		1,106	[1,458]	
18. VI.	2520	490	1,382		0,961		1,438		
19. VI.	2560	460	1,506		1,159		1,298		
20. VI.	2560	440	1,250		0,986		1,268		3 Tabl. Testiphorin
21. VI.	2560	520	0,970		0,837		1,170		3 „ „
22. VI.	2500	500	1,085		1,120		0,969	**1,091**	3 „ „
23. VI.	2500	510	0,963	**1,102**	0,928	**1,009**	1,037	[1,121]	5 „ „
24. VI.	2510	660	1,231		1,201		1,158		5 „ „
25. VI.	2510	520	1,109		0,983		1,128		3 „ „
26. VI.	2500	540	1,108		1,020		1,085		
27. VI.	2500	580	1,424		0,812		1,754		
28. VI.	2510	620	1,755		0,992		1,769	**1,495**	
30. VI.	2450	390	0,870	**1,252**	0,655	**0,838**	1,328	[1,514]	
1. VII.	2460	570	1,181		0,798		1,606		
2. VII.	2490	510	1,163		0,750		1,551		

Kaninchen VI, ♂. Testiphorin.

Datum	Körpergewicht g	Harnmenge ccm	C g		N g		C : N		Bemerkungen
29. VI.	2500	490	1,140		0,755		1,510		
30. VI.	2390	420	0,894		0,823		1,086		
1. VII.	2400	650	1,506	**1,208**	1,092	**0,836**	1,461	**1,446**	
2. VII.	2380	520	1,230		0,764		1,739	[1,502]	
3. VII.	2380	590	1,274		0,743		1,714		
4. VII.	—	—	—		—		—		
5. VII.	2400	—	—		—		—		
6. VII.	2370	510	1,035		0,571		1,818		
7. VII.	2570	500	1,435		1,050		1,366		
8. VII.	2330	620	1,021	**1,090**	0,608	**0,568**	1,680	**1,910**	5 Tabletten Hodentestiphorin
9. VII.	2400	570	1,097		0,542		2,025	[2,071]	
10. VII.	2410	450	1,151		0,378		3,045		
11. VII.	2510	630	1,296		0,441		2,937		
12. VII.	2500	440	0,595 (!)		0,400		1,487		
13. VII.	2510	500	1,036		0,595		1,775		
14. VII.	2500	475	0,759		0,532		1,275		
15. VII.	2590	470	0,954	**1,196**	0,461	**0,662**	2,070	**1,807**	
16. VII.	2510	690	1,694		0,869		1,948	[1,772]	
17. VII.	2540	510	1,538		0,857		1,794		

Kaninchen VII, ♂. Testiphorin.

Datum	Körpergewicht g		Harnmenge ccm	C g		N g		C : N		Bemerkungen
23. VII.	2800		415	1,137		0,755		1,507		
24. VII.	2690		320	1,148		0,851		1,349		
25. VII.	2530		275	1,364		1,386		0,984		
26. VII.	2590	**2580**	265	1,333	**1,305**	1,336	**1,197**	0,998	**1,090**	
27. VII.	2530		340	1,309		1,047		1,252	[1,142]	
28. VII.	2550		320	1,405	**1,365**	1,299	**1,287**	1,159	**1,067**	
29. VII.	2500		300	1,473		1,470		1,002		
30. VII.	2430		315	1,271		1,432		0,887		
31. VII.	2450		360	1,533		1,523		1,006		
1. VIII.	2460		460	1,655		1,610		1,021		
2. VIII.	2450		500	1,398		1,610		0,868	**1,000**	
3. VIII.	2500	**2490**	470	1,133	**1,468**	1,480	**1,466**	0,900	[1,006]	5 Tabl. Testiphorin
4. VIII.	2480		—	—		—		—		
5. VIII.	2550		460	1,578		1,417		1,114		
6. VIII.	2550		460	1,311		1,159		1,130		
7. VIII.	2560		370	1,143		0,881		1,298		
8. VIII.	2560	**2510**	380	1,347	**1,315**	0,958	**0,913**	1,406	**1,494**	
9. VIII.	2430		370	1,600		1,036		1,545	[1,439]	
10. VIII.	2490		370	1,171		0,777		1,506		

Kaninchen VIII, ♀. Testiphorin.

Datum	Körpergewicht g	Harnmenge ccm	C g		N g		C : N		Bemerkungen
4. VII.	1660	350	0,682		0,392		1,738		
6. VII.	1700	420	0,749		0,470		1,593		
7. VII.	1700	400	1,100		0,532		2,066		
8. VII.	1690	410	0,928	**0,865**	0,545	**0,459**	1,701	**1,880**	
9. VII.	1710	340	0,842		0,381		2,210	[1,898]	
10. VII.	1720	360	0,844		0,504		1,675		
11. VII.	1750	460	—		—		—		
12. VII.	1750	400	0,905		0,392		2,309		
13. VII.	1740	310	0,896		0,434		2,065		
14. VII.	1700	450	1,303		0,945		1,379		
15. VII.	1740	340	0,909	**1,077**	0,643	**0,746**	1,414	**1,443**	5 Tabletten Testiphorin
16. VII.	1770	520	1,364		1,019		1,338	[1,504]	
17. VII.	1750	410	0,912		0,689		1,324		
18. VII.	1710	430	1,172		0,843		1,391		
19. VII.	1740	420	1,049		0,706		1,487		
20. VII.	1810	440	1,048	**1,037**	0,708	**0,724**	1,480	**1,430**	
21. VII.	1820	425	1,050		0,773		1,358	[1,434]	
22. VII.	1810	470	0,863		0,592		1,456		

Kaninchen IX, ♀. Testiphorin.

Datum	Körpergewicht g	Harnmenge ccm	C g		N g		C : N		Bemerkungen
17. VI.	1650	310	0,991		0,512		1,856		
18. VI.	1650	120	0,460		0,336		1,369		
19. VI.	1600	360	0,872	**0,715**	0,806	**0,543**	1,081	**1,316**	
20. VI.	1580	260	0,847		0,564		1,500	[1,396]	
21. VI.	1650	270	0,523		0,695		0,864		
22. VI.	1650	260	0,600		0,437		1,373		
23. VI.	1650	370	0,792		0,829		0,955		5 Tabl. Testiphorin
24. VI.	1630	430	1,231		1,154		1,067		5 „ „
25. VI.	1730	340	0,595	**0,936**	0,571	**0,912**	1,042	**1,026**	5 „ „
26. VI.	1600	460	1,127		1,095		1,029	[1,023]	4 „ „
27. VI.	1620	420	—		—		—		4 „ „
28. VI.	1640	220	0,449		0,339		1,326		
29. VI.	1640	210	0,553	**0,589**	0,470	**0,471**	1,176	**1,250**	
30. VI.	1550	360	0,766		0,605		1,200	[1,234]	
1. VII.	1580	370	—		—		—		
[2. VII.	1660	350	0,734	**0,803**	0,392	**0,416**	1,874	**1,930**	Mit frischen Mohrrüben gefüttert
3. VII.	1660	300	0,888		0,441		2,012		]

Kaninchen X, ♂. Testiphorin.

Datum	Körpergewicht g	Harnmenge ccm	C g		N g		C : N		Bemerkungen
16. VI.	1650	100	0,972		0,504		1,928		
17. VI.	1650	310	0,921		0,738		1,249		
18. VI.	1610	210	0,497	**0,803**	0,294	**0,559**	1,690	**1,436** [1,488]	
19. VI.	1650	380	0,813		0,638		1,272		
20. VI.	1650	370	0,809		0,622		1,301		
21. VI.	1700	310	0,818		0,499		1,639		3 Tabletten Testiphorin
22. VI.	1680	430	0,811		0,662		1,225		3 Tabletten Testiphorin
23. VI.	1700	440	0,986	**0,961**	0,862	**0,701**	1,143	**1,371** [1,389]	5 Tabletten Testiphorin
24. VI.	1630	460	0,941		0,656		1,436		5 Tabletten Testiphorin
25. VI.	1640	470	1,128		0,789		1,428		5 Tabletten Testiphorin
26. VI.	1670	440	1,080		0,739		1,460		3 Tabletten Testiphorin
27. VI.	—	420	—		—		—		

Kaninchen XI. Stickstoffkontrolltier.

Datum 1926	Körpergewicht g	Harnmenge ccm	C g		N g		C : N		Bemerkungen
8. XII.	2300	340	—		[0,881]		—		
9. XII.	2300	255	—		[0,729]		—		
0. XII.	2300	220	0,668		0,370		1,888		
1. XII.	2200	250	0,845		0,485		1,774		
2. XII.	2250	360	1,213	**1,055**	0,665	**0,605** [0,613]**	1,824	**1,752**	
3. XII.	2130	132	—		[0,351]		—		
4. XII.	2250	300	—		[0,541]		—		
5. XII.	2230	375	1,257		0,814		1,544		
6. XII.	2200	430	1,291		0,692		1,865		
7. XII.	2230	310	1,081		0,608		1,777		
8. XII.	2230	260	0,914		0,551		1,659		
9. XII.	2190	190	0,640	**0,988**	0,372	**0,553**	1,720	**1,786**	täglich 2,5 g getrocknetes Fleisch *
0. XII.	2200	330	1,278		0,785		1,629		
1. XII.	2280	260	0,963		0,515		1,869		
2. XII.	2200	290	1,053		0,487		2,160		

* 2,5 g enthalten 0,49 g N.

** Der eckig geklammerte Wert 0,613 bezieht die eckig geklammerten N-Werte mit ein, während 0,605 diese eckig geklammerten N-Werte unberücksichtigt läßt.

Literatur.

1) *Tandler* und *Gross*, Arch. f. Entwicklungsmech. d. Org. **29** und **30**, — 2) *Pfister*, Arch. f. Gyn. 1898. — 3) *Burghardt*, Deutsch. med. Wochenschr. 1989, S. 37. — 4) *Loewy* und *Richter*, Klin. Wochenschr. Nr. 50; Du Bois Arch. 1899, Suppl. — 5) *Moebius*, Über die Wirkung der Kastration 1906. — 6) *Biedl*, Handb. d. Inn. Sekret. 1916, dort auch umfassendere Literaturangabe; Verhandl. d. Stoffwechselkongr. 1925. — 7) *Pächter*, zit. n. *Biedl*. — 8) *Guggenheimer*, Über Eunuchoidie, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **107**, 1912. — 9) *B. Zondek*, 1926. — 10) *Brugsch* und *Rothmann*, Med. Klin. 1926, Nr. 8, speziell Oophorin und Testiphorin. — 11) *Lüthje*, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. **48**, 50, 1903, zit. n. *Guggenheimer*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **107**, 1912. — 12) *Loewy* und *Richter*, Berl. Klin. Wochenschr. 1899, Nr. 50. — 13) *Thumin*, Therap. d. Gegenw. 1900. — 14) *Senator*, Berl. Klin. Wochenschrift 1897. — 15) *Neumann* und *Vos*, Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 1902. — 16) *Bogoslowski G. N.* und *W. G. Korentschewski*, zit. n. Jahrb. f. Physiol. 1921, S. 318; Phys. Ber. **16**, 363; die Originaltabellen waren trotz Bemühungen nicht erreichbar. — 17) *Wada*, diese Zeitschr. **174**, 400, 1926. — 18) *B. Zondek* und *S. Aschheim*, Klin. Wochenschr., 5. Jahrg., S. 400ff. u. 979. — 19) *Bickel* und *Kauffmann-Cosla*, Virchows Arch. **259**. — 20) *Bickel*, Vortrag Mai 1926; Tagung d. balneolog. Gesellsch. — 21) *Rubner*, Zeitschr. f. Biochem. 1881, S. 214ff. — 22) *Gomez*, diese Zeitschr. **167**, 424, 1926. — 23) *Bickel*, ebendaselbst **166**, 416, 1925. — 24) *Langstein-Gleinitz*, Die Kohlenstoff- und Stickstoffausscheidung durch den Harn beim Säugling, Jahrb. f. Kinderheilkde. **61**, 1905. — 25) *W. Raab*, Hormone und Stoffwechsel 1926.

Lebenslauf

Ich wurde am 9. Februar 1901 zu Groß-Tabarz in Thüringen als Sohn des Pfarrers Franz Gleichmann und seiner Ehefrau Alma, geb. Eckold, geboren. Von 1907 bis 1911 war ich in der Dorfschule zu Mechterstädt, von 1911 bis 1916 in der Erziehungsanstalt Schnepfenthal (Thür.) und von 1916 bis 1920 in der Preußischen Landesschule Schulpforta bei Naumburg a. d. S., die ich im Februar 1920 mit dem Reifezeugnis verließ.

Die vorklinischen Semester studierte ich in Göttingen. Dort legte ich im Sommer 1922 die ärztliche Vorprüfung ab. Die Kliniken besuchte ich in München, Kiel und Berlin. Infolge halbjähriger Unterbrechung schloß ich mein Studium erst im Winter 1925/26 (17. März) mit dem ärztlichen Staatsexamen ab. Im ersten Praktikantenhalbjahr arbeitete ich in der experimentellen biologischen Abteilung (Prof. Bickel) des Pathologischen Instituts der Universität Berlin (Geheimrat Lubarsch), im zweiten Teil in der zweiten medizinischen Klinik der Universität Berlin (Geheimrat Kraus).

Fritz Gleichmann